

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 novembre 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 00/71121 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
A61K 31/44, 9/50

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01367

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 19 mai 2000 (19.05.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/06479 21 mai 1999 (21.05.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES  
ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550  
Houdan (FR).

**Publiée:**

— Avec rapport de recherche internationale.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): CRIERE, Bruno [FR/FR]; 12, rue Claude Debussy, F-27930 Gravigny (FR). SUPLIE, Pascal [FR/FR]; 11, rue du 8 Mai 1945, F-27400 Montauve (FR). OURY, Pascal [FR/FR]; 91, rue de Versailles, F-78150 Le Chesnay (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: MICROGRANULES INSOLUBLE IN GASTRIC FLUID, METHOD FOR OBTAINING SAME AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Titre: MICROGRANULES GASTROPROTEGES, PROCEDE D'OBTENTION ET PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract: The invention concerns microgranules insoluble in gastric fluid containing a gastric proton pump inhibitor except omeprazole comprising each an active layer containing the active principle and an external layer providing insolubility in gastric fluid. The invention is characterised in that the active layer and the layer providing insolubility in gastric fluid contain each a hydrophobic substance selected to increase the storage stability of the microgranules and characterised in that the microgranules are free of any alkaline compound and of any ionic surfactant.

(57) Abrégé: La présente invention concerne des microgranules gastroprotégés contenant un inhibiteur de la pompe à protons gastrique à l'exception de l'Oméprazole comportant chacun une couche active contenant le principe actif et une couche externe de gastroprotection, caractérisés en ce que la couche active et la couche de gastroprotection contiennent chacune au moins une substance hydrophobe choisie pour augmenter la stabilité des microgranules au stockage, et caractérisés en ce que les microgranules sont dépourvus de tout composé alcalin et de tout tensio-actif ionique.



WO 00/71121 A1

**« Microgranules gastroprotégés,  
procédé d'obtention et préparations pharmaceutiques »**

5           La présente invention concerne une formulation galénique d'un inhibiteur de la pompe à protons gastrique, à l'exception de l'Oméprazole. Cette formulation est sous la forme de microgranules gastroprotégés ayant une stabilité dans le temps améliorée.

10           La présente invention s'étend en outre au procédé de fabrication desdits microgranules, et aux préparations pharmaceutiques les contenant.

          Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique entrant dans le cadre de la présente invention sont des dérivés du benzimidazole ou du thiénoimidazole, à l'exception de l'Oméprazole, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15           Parmi les inhibiteurs de la pompe à protons entrant dans le cadre de la présente invention, figurent notamment le Lansoprazole, le Pantoprazole, le Perprazole, le Pariprazole, le Leminoprazole, le Timoprazole et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20           Les inhibiteurs de la pompe à protons sont connus pour le traitement et la prévention des maladies relatives à la sécrétion excessive d'acide gastrique, comme l'oesophagite, la gastrite, la duodénite, l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal.

25           Ces composés peuvent également être utilisés chez les patients qui suivent une thérapie contre le SIDA, et chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagique ou de gastrinome.

          Enfin, ces composés sont utiles pour le traitement du psoriasis et des infections causées par *Helicobacter*.

30           Les dérivés du benzimidazole de l'invention sont des composés susceptibles de dégradation en milieu acide ou neutre, si bien qu'une formulation les contenant doit être :

- entérique pour que le principe actif atteigne l'intestin grêle, et

- protégée contre la chaleur, l'humidité, les solvants organiques, et la lumière à un moindre degré.

La présente invention concerne une nouvelle formulation gastroprotégée d'un inhibiteur de la pompe à protons contenant au moins deux substances hydrophobes, dont la fonction est d'améliorer la stabilité de la formulation au stockage.

Il existe déjà dans l'art antérieur des formulations contenant un dérivé du benzimidazole et une substance hydrophobe, mais cette substance n'est pas nommément utilisée pour augmenter la stabilité de la formulation. En outre, ces formulations contiennent des composés alcalins et/ou des tensio-actifs ioniques.

WO 96/01624 décrit des comprimés de microgranules entériques contenant un inhibiteur de la pompe à protons. L'objectif de l'invention décrite est de préparer des microgranules compressibles sans modifier les propriétés de leur couche entérique. Pour obtenir les propriétés mécaniques souhaitées, la couche entérique doit contenir des plastifiants, comme les polysorbates, les PEG et l'alcool cétylique. La couche entérique est par exemple constituée de 74-80% d'un copolymère méthacrylique, 16-23% de triéthylcitrate et 1-3% d'un mélange monoglycérides/diglycérides. WO 96/01624 décrit l'utilisation d'un plastifiant particulier dans la couche entérique pour améliorer la compressibilité des granules. En outre, les compositions décrites contiennent un tensio-actif ionique, comme le lauryl sulfate de sodium ou un sel alcalin, comme le phosphate de calcium.

WO 97/12581 décrit des granules d'Oméprazole stables dépourvus de tout composé alcalinisant. De façon classique, la couche entérique comprend un plastifiant comme le triéthylcitrate. Les granules peuvent contenir des lubrifiants, présentant des propriétés hydrophobes. Par ailleurs, un tensio-actif ionique comme le lauryl sulfate de sodium, ou la crospovidone qui est dotée d'un caractère alcalin sont associés au principe actif.

WO 98/19668 décrit des granules d'Oméprazole dont la stabilité est améliorée en intercalant une couche barrière entre l'enrobage entérique et le principe actif. Cette couche barrière sert à protéger le principe actif de

l'humidité ambiante et du polymère entérique doté d'un caractère acide. Ce document ne suggère pas d'utiliser une substance hydrophobe dans la couche barrière, mais elle peut contenir de la Siméthicone® en une proportion massique de 0,4% par rapport au poids du principe actif. Le

5 Myvacet® est employé comme plastifiant dans la couche entérique. Les granules sont constitués d'un cœur alcalin pouvant contenir des hydroxydes ou des oxydes de magnésium, calcium, aluminium, du trisodium phosphate ou du trisilicate de magnésium.

Les documents de l'art antérieur qui portent sur des formulations

10 orales solides d'inhibiteurs de la pompe à protons dont on cherche à augmenter la stabilité décrivent des formulations qui contiennent des substances hydrophobes, mais ces documents n'enseignent pas que les substances hydrophobes sont utiles pour augmenter la stabilité au stockage. Au contraire, dans ces documents, les substances hydrophobes sont

15 utilisées de façon classique comme plastifiant dans la couche entérique (WO 96/01624, WO 97/12581, WO 98/19668), comme lubrifiant (WO 97/12581) ou comme liant (WO 98/19668). Par ailleurs, les compositions qu'ils décrivent contiennent des composés alcalins ou des tensio-actifs ioniques.

Afin d'améliorer la durée de stabilité au stockage de formulations

20 gastroprotégées contenant un inhibiteur de la pompe à protons, on a proposé dans l'art antérieur d'introduire une substance alcaline et une substance hydrophobe dans la formulation.

WO 98/52564 décrit des granules de benzimidazole comprenant un noyau inerte enrobé d'une couche contenant le principe actif associé à une

25 substance alcaline, d'une couche barrière constituée d'une substance hydrophobe, et d'une couche entérique. La substance hydrophobe est un polyalkylsiloxane, une huile minérale, le myristate d'isopropyle, l'acide stéarique ou l'alcool cétylique. La substance alcaline est par exemple l'ammoniaque, l'hydroxyde d'ammonium ou le carbonate d'ammonium.

WO 98/52564 propose d'améliorer la stabilité de granules de benzimidazole en intercalant un film hydrophobe entre le principe actif et l'enrobage entérique et en associant une substance alcaline au principe actif.

Il existe également dans l'art antérieur deux documents concernant  
5 des formulations d'un inhibiteur de la pompe à protons qui ne sont pas gastroprotégées, qui ne sont pas sous forme de microgranules et qui contiennent des substances hydrophobes.

WO 96/31213 porte sur une formulation orale pâteuse d'un inhibiteur de la pompe à protons pour un usage vétérinaire ou pour des personnes  
10 ayant des difficultés à avaler. Cette formulation est stable au stockage de longue durée. Elle contient un véhicule liquide huileux hydrophobe et un agent épaississant hydrophobe. Le véhicule huileux est par exemple le Miglyol 810®. L'agent épaississant est l'alcool cétostéarylique, la paraffine ou l'huile de ricin hydrogénée. La formulation contient également des agents  
15 alcalinisants, comme le sorbate de potassium ou la triéthanolamine. L'enseignement de ce document est spécifique d'une formulation semi-solide.

EP 769 938 décrit des capsules molles à libération prolongée contenant des substances actives instables à l'humidité, à l'oxydation et au  
20 fluide gastrique.

Les capsules molles classiques sont principalement constituées d'une masse de gélatine hydratée, et de nombreux additifs qui peuvent s'avérer incompatibles avec le principe actif. EP 769 938 garantit la stabilité des capsules molles contenant des principes actifs sensibles à l'humidité en  
25 isolant le principe actif de la masse gélatineuse. Les capsules molles de EP 769 938 sont constituées

- d'un cœur contenant le principe actif et 70 % de silicone, enrobé
- d'une première couche constituée de gélatine, de sorbitol et de glycérol, enrobée
- 30 - d'un film de silicone.

L'enseignement de EP 769 938 est limité à des capsules molles qui ne sont pas gastroprotégées.

Il n'existe pas dans l'art antérieur une formulation gastroprotégée de microgranules contenant un dérivé du benzimidazole stable au stockage, dépourvue de substances alcalines et contenant une substance hydrophobe à la fois dans la couche active et dans la couche entérique.

5 Le but de la présente invention est de fournir une formulation gastroprotégée de microgranules d'un inhibiteur de la pompe à protons gastrique, à l'exception de l'Oméprazole, dont la stabilité au stockage de longue durée est améliorée, et qui présente, en outre, les propriétés thérapeutiques voulues, c'est-à-dire une certaine résistance à la dissolution  
10 en milieu acide, et une solubilité rapide en milieu neutre.

La présente invention concerne une nouvelle formulation gastroprotégée d'un inhibiteur de la pompe à protons, à l'exception de l'Oméprazole contenant plusieurs substances hydrophobes choisies pour augmenter la stabilité du principe actif tout en obtenant le profil de dissolution  
15 désiré.

Les microgranules objet de la présente invention sont avantageusement dépourvus:

- de composés alcalins, i.e. dont le pH est supérieur ou égal à 7, par exemple, les bases aminées comme l'ammoniaque, la triéthanolamine ;  
20 les sels d'acides carboxyliques comme le citrate de sodium ou le sorbate de potassium ; des carbonates, phosphates, hydroxydes ou oxydes de sodium, aluminium, potassium, magnésium ou calcium ; le trisilicate de magnésium ; le tris(hydroxyméthyl) aminométhane ; les argiles naturelles comme la montmorillonite ; le glycérophosphate de sodium ; le borate de  
25 sodium ; les tampons organiques ; la crospovidone,
- d'agents tensioactifs ioniques, comme le lauryl sulfate, et
- de traces de solvants organiques.

Les microgranules selon l'invention contiennent un inhibiteur de la pompe à protons gastrique à l'exception de l'Oméprazole, et comportent  
30 chacun une couche active contenant le principe actif et une couche externe de gastroprotection. Ils sont caractérisés en ce que la couche active et la

couche de gastroprotection contiennent chacune au moins une substance hydrophobe choisie pour augmenter la stabilité des microgranules au stockage. Les microgranules de l'invention sont dépourvus de tout composé alcalin et de tout tensio-actif ionique.

- 5 On choisira des substances hydrophobes qui ne réagissent pas chimiquement avec le principe actif, qui peuvent être facilement mises en œuvre lors de la formulation et qui sont compatibles avec les excipients utilisés.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par substance  
10 hydrophobe, toute substance permettant d'obtenir un gain de stabilité des microgranules au stockage, notamment toute substance présentant un HLB inférieur à 15, ou non hygroscopique, ou pratiquement insoluble dans l'eau, ou formant un film non perméable à la vapeur d'eau.

Dans la couche active, la substance hydrophobe représente de  
15 préférence entre 5 et 40 % en poids du principe actif. Elle est avantageusement choisie parmi les huiles siliconées.

Il peut également être inclus dans la couche active 5 à 15 %, par rapport au poids de principe actif, d'un tensio-actif non ionique choisi de préférence parmi les polysorbates (Montanox 80® ou Montane 20-60®).

20 La couche active comporte avantageusement un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, par exemple l'hydroxypropyl méthylcellulose dont la proportion massique représente de préférence 30 à 50 % par rapport au poids de principe actif.

La couche externe de gastroprotection est avantageusement  
25 constituée d'un agent filmogène gastroprotecteur, d'une substance hydrophobe et d'un plastifiant hydrophile.

Avantageusement, la substance hydrophobe contenue dans la couche de gastroprotection est choisie parmi les cires, les huiles et leurs mélanges souvent utilisés dans l'industrie pharmaceutique, préférentiellement les  
30 glycérides, par exemple les Gélucire®, en proportion de 5 à 20 % du vernis sec de l'agent filmogène.

Le plastifiant est choisi parmi les plastifiants pharmaceutiquement acceptables, par exemple les PEG, l'alcool cétylique ou le triéthylcitrate.

Le plastifiant représente de 5 à 20 %, avantageusement 10 %, du poids de vernis sec de l'agent filmogène.

5 L'agent filmogène gastroprotecteur est avantageusement un copolymère d'acide méthacrylique, comme l'Eudragit L30D®, à raison de 15 à 60 % du dépôt sec de polymère par rapport à la masse de microgranules.

Afin de renforcer la résistance à l'humidité de la couche de gastroprotection, on utilise éventuellement un agent lubrifiant choisi parmi les  
10 lubrifiants pharmaceutiquement acceptables, avantageusement le talc.

La couche de gastroprotection est avantageusement constituée de 90 à 95% d'agent filmogène, et d'une quantité égale de plastifiant et de substance hydrophobe.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, au moins une  
15 couche intermédiaire est intercalée entre la couche active et la couche de gastroprotection. La couche intermédiaire peut également contenir une substance hydrophobe, qui représente de préférence entre 5 et 40 % en poids du principe actif.

La couche intermédiaire peut contenir une substance diluante ou un  
20 agent d'enrobage associé à un plastifiant hydrophobe.

Selon un mode de réalisation préféré, les microgranules selon l'invention comportent :

- une couche de principe actif contenant un principe actif, un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, une substance  
25 hydrophobe et un tensio-actif non ionique,
- une première couche de protection contenant une ou plusieurs substances diluantes hydrophobes pharmaceutiquement acceptables, et un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables,
- une deuxième couche de protection hydrophobe contenant un agent  
30 d'enrobage et un plastifiant hydrophobe,



- une couche de gastroprotection contenant un agent filmogène entérique, un plastifiant hydrophile et une substance hydrophobe.

La première couche de protection intermédiaire comporte avantageusement du mannitol (qui est non hygroscopique) en proportion  
5 massique de 100 à 300 % et, préférentiellement, 200 % du poids du principe actif.

Cette couche comporte également un liant choisi parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, avantageusement l'hydroxypropylméthylcellulose, en proportion de 10 à 30 % et, préférentiellement, 20 % du poids  
10 de mannitol.

Eventuellement, il peut être inclus dans cette couche de protection un lubrifiant choisi parmi les lubrifiants pharmaceutiquement acceptables, en l'occurrence le talc (qui est non hygroscopique) en proportion inférieure à 100 % du poids du principe actif.

La deuxième couche de protection est constituée d'un agent d'enrobage hydrosoluble choisi parmi les agents filmogènes pharmaceutiquement acceptables, avantageusement l'hydroxypropylméthylcellulose, en proportion de 1 à 10 % ,  
15 préférentiellement 5 % du poids de microgranules obtenus après montage de la première couche de protection.

On utilisera avantageusement, dans la deuxième couche de protection, un plastifiant hydrophobe tel que le Myvacet® en proportion de 10 à 30 % du vernis sec de l'agent d'enrobage retenu.

La deuxième couche de protection peut contenir un agent lubrifiant  
25 choisi parmi les lubrifiants pharmaceutiquement acceptables tels que le talc, en proportion de 10 à 50 %, préférentiellement 15% en poids du vernis sec de l'agent d'enrobage retenu.

Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, la couche active est montée sur un noyau neutre constitué par exemple de  
30 saccharose et d'amidon, dont le diamètre est compris entre 200 et 900 microns.

Les microgranules selon l'invention ont, de préférence, une granulométrie comprise entre 0,3 et 3 mm, de préférence encore entre 0,4 et 2 mm.

Selon un mode de réalisation préféré, les microgranules de l'invention  
5 comprennent :

- 35 à 45 % de neutres,
- 15 à 25 % de mannitol,
- 5 à 15 % de principe actif,
- 8 à 15 % d'hydroxypropylméthylcellulose,
- 10 - 15 à 60 % d'un copolymère d'acide méthacrylique,
- 0,5 à 1,5 % d'une huile siliconée,
- 0,5 à 1,5 % d'un tensio-actif non ionique,
- 1 à 6 % d'un plastifiant,
- 1 à 6 % d'un glycéride,
- 15 - 1 à 2 % de talc,

les pourcentages étant exprimés en masse.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des microgranules selon l'invention. Ce procédé est caractérisé en ce qu'il est réalisé en milieu aqueux, sans utilisation d'aucun solvant  
20 organique.

Les microgranules décrits dans la présente invention seront obtenus par utilisation de tout équipement adéquat pour la préparation et l'enrobage de microgranules, bien connu de l'homme du métier et, en particulier, les équipements de type turbine conventionnelle, turbine perforée ou lit d'air  
25 fluidisé.

Selon un mode de réalisation préféré, les microgranules selon l'invention sont obtenus par montage sur noyau neutre, de préférence, en lit d'air fluidisé, par pulvérisations successives :

- d'une suspension aqueuse de principe actif et d'une substance  
30 hydrophobe,
- éventuellement d'une suspension aqueuse d'une substance diluante,

- éventuellement d'une suspension aqueuse d'un agent d'enrobage et d'un plastifiant hydrophobe, et
- d'une suspension aqueuse de l'agent de gastroprotection dit également agent filmogène entérique.

5            Selon un mode de réalisation tout particulièrement apprécié, les microgranules selon l'invention sont montés sur noyau neutre en lit d'air fluidisé, par pulvérisations successives :

- d'une suspension aqueuse de principe actif et d'une huile siliconée,
- d'une suspension aqueuse de mannitol,
- 10   • d'une suspension aqueuse d'hydroxypropylméthylcellulose, et
- d'une suspension aqueuse de l'agent de gastroprotection.

          Chaque étape de pulvérisation est avantageusement suivie d'un tamisage et d'un séchage à une température inférieure à la température de fusion de chacun des composés entrant dans la constitution des  
15   microgranules à ladite étape.

          Les microgranules obtenus selon ce procédé contiennent avantageusement moins de 1,5 %, de préférence 0,5 % en poids d'eau.

          La présente invention a enfin pour objet les préparations pharmaceutiques contenant les microgranules selon l'invention susceptibles  
20   d'être obtenus par le procédé décrit précédemment, ces préparations seront avantageusement sous forme de gélules contenant 5 à 60 mg environ de principe actif.

          D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lumière de l'exemple ci-après.

**EXEMPLE**

On prépare des microgranules dans un appareil à lit d'air fluidisé de type OHLMAN, de composition suivante :

5

Composition	Pourcentage massique
Neutres	39,3
Lansoprazole	9,2
Pharmacoat 630®	11,0
Diméthicone®	0,9 -
Polysorbate 80®	0,9
Mannitol	18,3
Myvacet®	0,9
Talc	1,4
Eudragit L30D®	15,0
Triéthylcitrate	1,5
Gélucire 50/13®	1,5

**a) Montage du principe**

10 L'eau purifiée est mise sous agitation et on ajoute successivement le Pharmacoat 603® (fabriqué par SEPPIC), le Polysorbate 80® (fabriqué par SEPPIC), le Diméthicone® (fabriqué par LAMBERT et RIVIERE) et le principe actif.

L'agitation de la suspension est maintenue pendant tout le montage des noyaux neutres placés dans le lit d'air fluidisé.

15 Les neutres enrobés sont ensuite tamisés, et séchés pendant quatre heures à 50°C environ.

b) Prémontage Pharmacoat®/Mannitol

On prépare une suspension de prémontage constituée de 4 % en poids de Pharmacoat 603®, 20 % en poids de Mannitol 25® (tous deux  
5 fabriqués par ROQUETTE) et 76 % d'eau purifiée.

Les neutres enrobés et séchés, obtenus précédemment sont pulvérisés avec cette suspension de prémontage.

Les neutres prémontés sont ensuite tamisés, puis séchés pendant une à quatre heures à 50°C environ.

10

c) Prémontage Pharmacoat®/Myvacet®

Cette étape de prémontage est effectuée dans les mêmes conditions que l'étape de prémontage Pharmacoat®/Mannitol.

15

Au cours des étapes a), b) et c), la température des granules est maintenue entre 26 et 28°C pendant la pulvérisation de la suspension.

d) Enrobage Eudragit L30D®/Gelucire®

20

On prépare une suspension aqueuse d'enrobage contenant l'Eudragit L30D®, le triéthyl citrate et le Gélucire 50/13® en ajoutant le Gélucire® (fabriqué par GATTE FOSSE) fondu à 50°C.

Les microgranules enrobés sont ensuite tamisés et séchés à environ 45°C pendant quatre heures, puis lubrifiés avec du talc.

25

Les pertes à dessiccation des microgranules sont de l'ordre de 0,5 à 1 % après quinze minutes à 95°C, à la fin de chacune des étapes a) à d).

Les microgranules obtenus ont les propriétés suivantes :

30

Teneur (mg/g)	91,7
Essai de gastrorésistance (% massique)	
au bout de 2 h à pH 1,2	4,14
puis pendant 30 min à pH 6,8	82,70

Conformément à la Pharmacopée Européenne, les essais de dissolution in vitro sont réalisés avec un appareil à palette tournant à une vitesse de 100 tours/minute, dans 750 ml d'eau à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  et pH = 1,2, auxquels on ajoute au bout de deux heures, 250 ml d'une solution aqueuse de  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  à pH = 12,5 pour obtenir 1 l d'une solution à pH = 6,8.

### REVENDICATIONS

1. Microgranules contenant un inhibiteur de la pompe à protons gastrique à l'exception de l'Oméprazole, comportant chacun une couche active contenant le principe actif et une couche externe de gastroprotection, caractérisés en ce que la couche active et la couche de gastroprotection contiennent chacune au moins une substance hydrophobe choisie pour augmenter la stabilité des microgranules au stockage, et caractérisés en ce que les microgranules sont dépourvus de tout composé alcalin et de tout tensio-actif ionique.
2. Microgranules selon la revendication 1, caractérisés en ce la substance hydrophobe contenue dans la couche active représente 5 à 40 % en poids du principe actif.
3. Microgranules selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que la substance hydrophobe contenue dans la couche active est choisie parmi les huiles siliconées.
4. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la couche active contient 5 à 15% par rapport au poids de principe actif d'un tensio-actif non ionique, par exemple un polysorbate.
5. Microgranules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que la couche active contient un liant comme l'hydroxypropylméthylcellulose.
6. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la couche de gastroprotection est constituée de 90 à 95% d'agent filmogène, et d'une quantité égale de plastifiant et de substance hydrophobe.

7. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que la substance hydrophobe contenue dans la couche de gastroprotection est choisie parmi les glycérides.
- 5 8. Microgranules selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisés en ce que le plastifiant représente 5 à 20% en poids du vernis sec de l'agent filmogène.
- 10 9. Microgranules selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisés en ce que l'agent filmogène représentant de 15 à 60 % du dépôt sec de polymère par rapport à la masse de microgranules.
- 15 10. Microgranules selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisés en ce que l'agent filmogène est un copolymère d'acide méthacrylique, comme l'Eudragit L30D®.
- 20 11. Microgranules selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'au moins une couche intermédiaire est intercalée entre la couche active et la couche de gastroprotection.
12. Microgranules selon la revendication 11, caractérisés en ce que chaque microgranule contient
- une couche de principe actif contenant un principe actif, un liant choisi
  - 25 parmi les liants pharmaceutiquement acceptables, une substance hydrophobe et un tensio-actif non ionique,
  - une première couche de protection contenant une ou plusieurs substances diluantes hydrophobes pharmaceutiquement acceptables et un liant,
  - 30 • une deuxième couche de protection hydrophobe contenant un agent d'enrobage et un plastifiant hydrophobe,



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01367

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/44 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 25204 A (ETHYPHARM) 23 December 1993 (1993-12-23) claims ---	1-19
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 14, 5 April 1999 (1999-04-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 187185, XP002128930 abstract & WO 99 06032 A (INTEXIM S.A., SPAIN) 11 February 1999 (1999-02-11) ---	1-19
A	WO 96 01624 A (ASTRA) 25 January 1996 (1996-01-25) cited in the application claims examples ---	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2000

Date of mailing of the international search report

05/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01367

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	W0 98 52564 A (CIPLA LTD., IN) 26 November 1998 (1998-11-26) cited in the application claims examples	1-19
X, P	W0 99 38511 A (ETHYPHARM) 5 August 1999 (1999-08-05) claims	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 00/01367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9325204 A	23-12-1993	FR 2692146 A	17-12-1993
		AT 149835 T	15-03-1997
		AU 669719 B	20-06-1996
		AU 4332193 A	04-01-1994
		CA 2138149 A	23-12-1993
		CN 1086130 A,B	04-05-1994
		CZ 9403165 A	17-05-1995
		DE 69308849 D	17-04-1997
		DE 69308849 T	04-09-1997
		DK 646006 T	13-10-1997
		EP 0646006 A	05-04-1995
		ES 2052458 A	01-07-1994
		FI 945904 A	15-12-1994
		GR 1001535 B	31-03-1994
		GR 3023391 T	29-08-1997
		JP 7508509 T	21-09-1995
		MD 960332 A	31-03-1998
		MX 9303612 A	29-04-1994
		NZ 253179 A	28-05-1996
		PL 172706 B	28-11-1997
		RU 2103995 C	10-02-1998
		SK 155194 A	08-01-1997
		US 5385739 A	31-01-1995
		ZA 9304266 A	09-02-1996
WO 9906032 A	11-02-1999	ES 2137862 A	16-12-1999
		AU 8217398 A	22-02-1999
		EP 1010423 A	21-06-2000
		NO 20000435 A	23-03-2000
		ZA 9806893 A	27-01-1999
WO 9601624 A	25-01-1996	AU 695971 B	27-08-1998
		AU 2993895 A	09-02-1996
		BR 9506028 A	14-10-1997
		BR 9506029 A	14-10-1997
		CA 2170644 A	25-01-1996
		CA 2170995 A	26-01-1996
		CN 1134667 A	30-10-1996
		CN 1134668 A	30-10-1996
		CZ 9600730 A	17-07-1996
		EP 0723437 A	31-07-1996
		EP 0724434 A	07-08-1996
		FI 961058 A	07-03-1996
		FI 961059 A	07-03-1996
		HU 75934 A	28-05-1997
		JP 9502740 T	18-03-1997
		JP 9502741 T	18-03-1997
		NO 960948 A	07-03-1996
		NO 960949 A	07-03-1996
		NZ 289949 A	27-07-1997
		PL 313388 A	24-06-1996
		PL 313389 A	24-06-1996
		WO 9601625 A	25-01-1996
		SK 30096 A	10-09-1997
		TR 960037 A	21-06-1996
		TR 960038 A	21-06-1996
		US 5753265 A	19-05-1998
		ZA 9505546 A	08-01-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9601624 A		ZA 9505547 A	08-01-1996
WO 9852564 A	26-11-1998	AU 7539098 A	11-12-1998
		EP 0983067 A	08-03-2000
		GB 2343117 A	03-05-2000
		ZA 9804266 A	20-01-1999
WO 9938511 A	05-08-1999	FR 2774288 A	06-08-1999
		AU 9074898 A	16-08-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No

PCT/FR 00/01367

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K31/44 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93 25204 A (ETHYPHARM) 23 décembre 1993 (1993-12-23) revendications	1-19
A	CHROMAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 14, 5 avril 1999 (1999-04-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 187185, XP002128930 abrégé & WO 99 06032 A (INTEXIM S.A., SPAIN) 11 février 1999 (1999-02-11)	1-19
A	WO 96 01624 A (ASTRA) 25 janvier 1996 (1996-01-25) cité dans la demande revendications exemples	1-19

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 août 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. internationale No

PCT/FR 00/01367

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	W0 98 52564 A (CIPLA LTD., IN) 26 novembre 1998 (1998-11-26) cité dans la demande revendications exemples ----	1-19
X,P	W0 99 38511 A (ETHYPHARM) 5 août 1999 (1999-08-05) revendications -----	1-19

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**  
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/01367

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9325204 A	23-12-1993	FR 2692146 A	17-12-1993
		AT 149835 T	15-03-1997
		AU 669719 B	20-06-1996
		AU 4332193 A	04-01-1994
		CA 2138149 A	23-12-1993
		CN 1086130 A,B	04-05-1994
		CZ 9403165 A	17-05-1995
		DE 69308849 D	17-04-1997
		DE 69308849 T	04-09-1997
		DK 646006 T	13-10-1997
		EP 0646006 A	05-04-1995
		ES 2052458 A	01-07-1994
		FI 945904 A	15-12-1994
		GR 1001535 B	31-03-1994
		GR 3023391 T	29-08-1997
		JP 7508509 T	21-09-1995
		MD 960332 A	31-03-1998
		MX 9303612 A	29-04-1994
		NZ 253179 A	28-05-1996
		PL 172706 B	28-11-1997
		RU 2103995 C	10-02-1998
		SK 155194 A	08-01-1997
		US 5385739 A	31-01-1995
		ZA 9304266 A	09-02-1996
WO 9906032 A	11-02-1999	ES 2137862 A	16-12-1999
		AU 8217398 A	22-02-1999
		EP 1010423 A	21-06-2000
		NO 20000435 A	23-03-2000
		ZA 9806893 A	27-01-1999
WO 9601624 A	25-01-1996	AU 695971 B	27-08-1998
		AU 2993895 A	09-02-1996
		BR 9506028 A	14-10-1997
		BR 9506029 A	14-10-1997
		CA 2170644 A	25-01-1996
		CA 2170995 A	26-01-1996
		CN 1134667 A	30-10-1996
		CN 1134668 A	30-10-1996
		CZ 9600730 A	17-07-1996
		EP 0723437 A	31-07-1996
		EP 0724434 A	07-08-1996
		FI 961058 A	07-03-1996
		FI 961059 A	07-03-1996
		HU 75934 A	28-05-1997
		JP 9502740 T	18-03-1997
		JP 9502741 T	18-03-1997
		NO 960948 A	07-03-1996
		NO 960949 A	07-03-1996
		NZ 289949 A	27-07-1997
		PL 313388 A	24-06-1996
		PL 313389 A	24-06-1996
		WO 9601625 A	25-01-1996
		SK 30096 A	10-09-1997
		TR 960037 A	21-06-1996
		TR 960038 A	21-06-1996
		US 5753265 A	19-05-1998
		ZA 9505546 A	08-01-1996

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**  
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No  
PCT/FR 00/01367

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9601624 A		ZA 9505547 A	08-01-1996
WO 9852564 A	26-11-1998	AU 7539098 A	11-12-1998
		EP 0983067 A	08-03-2000
		GB 2343117 A	03-05-2000
		ZA 9804266 A	20-01-1999
WO 9938511 A	05-08-1999	FR 2774288 A	06-08-1999
		AU 9074898 A	16-08-1999